


EO

Source: [Legal](#) > [Area of Law - By Topic](#) > [Patent Law](#) > [Patents](#) > [U.S. Patents, European Patents, Patent Abstracts of Japan and PCT Patents](#) 

Terms: [jp 2223513](#) ([Edit Search](#))

Select for FOCUS™ or Delivery



01329380 02223513

COPYRIGHT: 1990, JPO & Japio

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

02223513

[Access PDF of Official Patent.](#) (Note: Cost incurred in a later step)

The Adobe Acrobat Reader must be installed on your computer to access Official Patent text. If you do not have this FREE reader, you can download it now from www.adobe.com

September 5, 1990

GRANULE OR ORAL COMPOSITION FOR MULTIPARTICULATE CONTROLLED-RELEASE

INVENTOR: GROENENDAAL JAN WILLEM; VORK EDOALDUS; DE RONDE HENDRIKUS ADRIANUS G

APPL-NO: 01329380

FILED-DATE: December 19, 1989

PRIORITY: December 20, 1988 - 88 88202983, European Patent Office (EP)

ASSIGNEE-AT-ISSUE: GIST BROCADES NV

PUB-TYPE: September 5, 1990 - Un-examined patent application (A)

PUB-COUNTRY: Japan (JP)

IPC-MAIN-CL: A 61K009#16

IPC ADDL CL: A 61K009#22, A 61K031#29, A 61K031#555, A 61K031#57, A 61K031#60


CORE TERMS: compound, dispersant, resistant, intestine, granules, acid, lower part, corticosteroid, biologically, composition, compounded, medicine

ENGLISH-ABST:

PURPOSE: To efficiently and effectively produce the subject granules suitable for the lower part of intestines by mixing a solid dispersant with water-insoluble carrier particles when a biologically active compound is compounded in a solid dispersant together with an acid-resistant or release-suppressing substance.

CONSTITUTION: When a biologically active substance such as corticosteroid is compounded in solid dispersant together with an acid resistant or release-suppressing substance to produce granules for oral medicine composition targeting a prescribed part of intestines,

especially a part in the lower part of intestine. The method is suitable for granules of medicines such as a corticosteroid, a nonsteroidal antiinflammatory agent and a bismuth compound. Eudragit-S, etc., is preferably used as the acid resistant compound and eudragit-SR, etc., is preferably used as the releasing compound. The composition is especially suitable for tablets.

Source: [Legal](#) > [Area of Law - By Topic](#) > [Patent Law](#) > [Patents](#) > [U.S. Patents, European Patents, Patent Abstracts of Japan and PCT Patents](#) 

Terms: **jp 2223513** ([Edit Search](#))

View: Full

Date/Time: Wednesday, November 12, 2003 - 10:36 AM EST

[About LexisNexis](#) | [Terms and Conditions](#)

[Copyright](#) © 2003 LexisNexis, a division of Reed Elsevier Inc. All rights reserved.

ENCL. 2
ASR 31/53 ADE 205-4C 205-4C
31/50 205-4C
OR R R 205-4C-7-075-12-7
A F 055 100 00

FM AIR
TO 23-1
FROM 205-4C
INFO 205-4C
SUBJECT: 205-4C

FM AIR
TO 23-1
FROM 205-4C
INFO 205-4C
SUBJECT: 205-4C

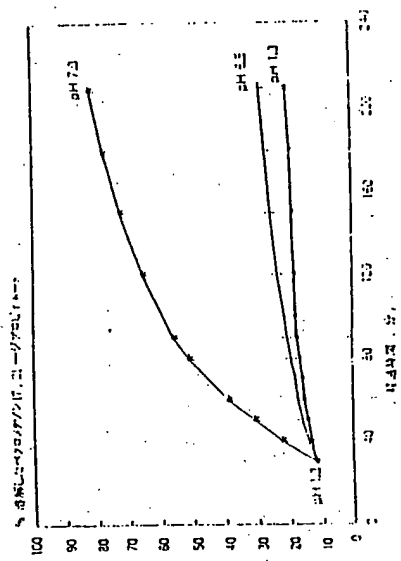
ENCL. 2
ASR 31/53 ADE 205-4C 205-4C
31/50 205-4C
OR R R 205-4C-7-075-12-7
A F 055 100 00

FM AIR
TO 23-1
FROM 205-4C
INFO 205-4C
SUBJECT: 205-4C

FM AIR
TO 23-1
FROM 205-4C
INFO 205-4C
SUBJECT: 205-4C

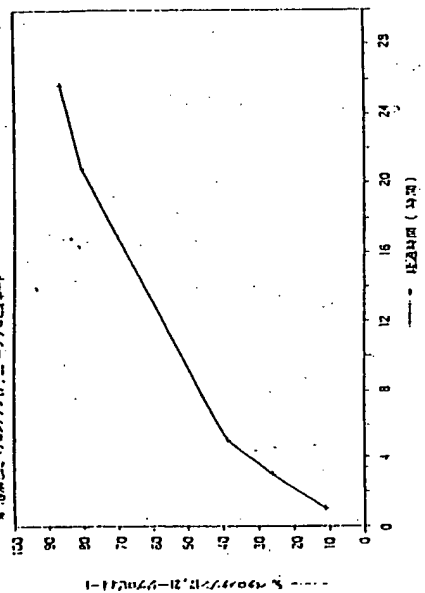
1. 図中の曲線は説明
 第1図は、本角明の一定時間での測定した各角
 出射光線100μmからの放射強度を示した。
 第2図は、本角明の一定時間での測定した各角
 出射光線100μmからの放射強度を示した。
 第3図は、本角明の一定時間での測定した各角
 出射光線100μmからの放射強度を示した。
 第4図は、本角明の一定時間での測定した各角
 出射光線100μmからの放射強度を示した。

第1図 放射強度 (100μm)

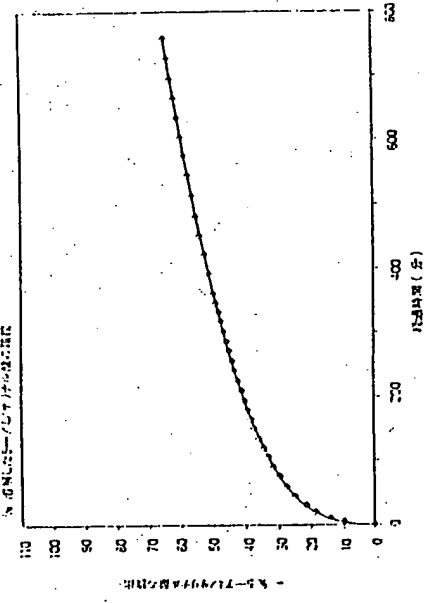


22

第2図



第3図



BEST AVAILABLE COPY

公開特許公報 (A) 平 2-223513

特許庁 特許公報 (A) 平成 2 年 (1990) 9 月 5 日
A 61 K 9/16 9/22 31/29
K D 7621-4C 7624-4C 7330-4C
審査請求 上訴請求 請求項の数目 (全 8 頁)

発明の名称 多粒放出制御経口用組成物のための顆粒
特許 平 1-329380
出願 平 1 (1989) 12 月 19 日
優先権主張 1988 年 12 月 20 日 欧州特許機関 (E P) 第 88202983.8
発明者 ヤン ウイレム フレ オランダ国 2611 エーエー デルフト コーホルンマルクト
ーネンゲール 4
発明者 エドアルデウス フォ オランダ国 2021 エスエヌ ハールレム ポピュリエルス
ルク トラート 27
出願人 キスト プロカデス オランダ国 2600 エムア デルフト ベーオーボックス
ナムローゼ フェン 1 ワーテリングセウエーグ 1
ノートチャップ
代理人 弁理士 中村 健 外 7 名
最終頁に続く

明 細 書

- 1. 発明の名称 多粒放出制御経口用組成物のための顆粒
2. 発明の目的
(1) 生物学的に活性な物質を、耐酸性又は放出制御剤中に、常態法、帯電法又は帯電・帯電法を用いて分散させることによる固体制剤の概念を基礎とする多粒放出制御経口用組成物のための顆粒の製造方法において、前記固体制剤を固化する前に、該固体制剤を水不溶性担体粒子と混合すること、その後、該混合物を当該固形剤で知られた製造方法によりさらに加工することを行う方法。
(2) 固体制剤中の生物学的に活性な物質と、耐酸性及び/又は放出制御剤化合物とを含む多粒放出制御経口用組成物のための顆粒であって、該固体制剤が水不溶性担体粒子と混合されていることを特徴とする顆粒。
(3) 前記生物学的に活性な物質がコルチコステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(4) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(5) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(6) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(7) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(8) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(9) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(10) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(11) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(12) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(13) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(14) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(15) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(16) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(17) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(18) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(19) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(20) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(21) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(22) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(23) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(24) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(25) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(26) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(27) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(28) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(29) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(30) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(31) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(32) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(33) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(34) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(35) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(36) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(37) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(38) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(39) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(40) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(41) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(42) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(43) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(44) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(45) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(46) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(47) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(48) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(49) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(50) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(51) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(52) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(53) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(54) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(55) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(56) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(57) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(58) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(59) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(60) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(61) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(62) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(63) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(64) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(65) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(66) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(67) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(68) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(69) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(70) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(71) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(72) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(73) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(74) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(75) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(76) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(77) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(78) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(79) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(80) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(81) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(82) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(83) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(84) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(85) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(86) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(87) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(88) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(89) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(90) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(91) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(92) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(93) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(94) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(95) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(96) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(97) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(98) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(99) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。
(100) 前記生物学的に活性な物質がステロイドであることを特徴とする請求項 1 の顆粒の製造方法。

BEST AVAILABLE COPY

Abstract (Basic): EP 375063 A
A granulate for multi particulate controlled release oral compsns. comprises a biologically active substance in solid dispersion with an acid-resistant and/or release limiting cpd., and is characterised in that the solid dispersion is mixed with water-insoluble carrier particles.
USE/ADVANTAGE - Multi particulate dosage forms are superior to single unit tablets in that the gastric emptying of the latter tends to be slow and erratic, esp. for a full stomach. The present compsn. also do not suffer from the disadvantages of known similar compsns. In which solid dispersions of the acid-resistant type are deposited on a water-soluble inert core, wich are produced by a cumbersome method and which are not suitable for solid dispersions of the release-limiting (pH-independently type. The biologically active substance is pref. a cortico steroid, a non-steroidal anti-inflammatory agent or a bismuth cpd., esp. beclomethasone 17.21-dipronionate. 5- or 4-aminosalicylic

- 1項に記載の組成。
- 90 前記不溶性材料が多孔質性セルロースであることを特徴とする請求項40～49のいずれか1項に記載の組成。
- 91 前記多孔質の組成の平均粒径が1.5μmであることを特徴とする請求項40～49のいずれか1項に記載の組成。
- 92 請求項40～49のいずれか1項に記載された組成を含有する多孔質担体及び担体用組成物。
- 93 担体であることを特徴とする請求項92記載の多孔質担体及び担体用組成物。

上記明細書の要約

(本発明の目的)

本発明は、薬の特定の部分、特に薬のトランスポートを目的とした生物学的に活性な物質を含む多孔質担体 (sulfonated or controlled release) 担体用組成物のための組成、及び該組成を含有する担体用組成物に関する。

(従来技術及び発明が解決しようとする課題)

担体用組成物 (インテグレート) 又は多孔質担体の形態) の有効成分が薬を目的としている場合、通常その有効成分に一層又は多量の耐水性及び又は低粘性 (slowly-releasing) コーティングが与えられる。現在、そのようなコーティングに使用されるものとして、多孔質物質及び混合物が知られている。ローソフ特許出願第 1015791号明細書には、治療学的に有効な物質を含有するコアを、耐水性ポリマー及び不溶性ポリマーを含む一つの層でコーティングすることが記載されている。多層コーティングは、支那特許第 1,131,334号明細書に記載されており、これに

よると、薬物含有体が緩衝剤担体アルカリ性材料、水溶性中間体及び外側のアルカリ耐性耐水性型で層にコーティングされる。更に、このコーティングされた製剤は、しばしば粘性がない上、製剤が固形である。従って、緩衝剤の改良が必要となつてゐる。

有効成分を多孔質担体でコーティングする方法に代わる別の方法として、担体用組成物 (release modification) 物質中に有効成分を固体分散 (solid dispersion) させる概念を用いる方法がある。固体分散は、明らかに単純な機械的混合とは区別されるものであり、溶融法 (melting method)、溶液法 (solvent method)、又は溶融-溶液法 (melting-solvent method) により製造された固体状態の不溶性製剤中に1種以上の有効成分を分散することと定義される (J. L. Ford, Pharm Acta Helv. 57, 1986, 69)。固体分散の概念は、K. Sakaguchi and Y. Ohi (Chem. Pharm. Bull. 9, 1961, 866) により、水溶性に乏しい薬物の生物適合性を水溶性製剤中に分散させることにより改良するために導入さ

れた。これに続く出版物のうち今日までのものの大部分は、そのような製剤が促進された生成物に関する。しかし、同様の概念が持続性 (sustained release) 生成物にも適用されることが指摘されている。一つの例が特公開第 1-07773号公報に記載されており、これには腸内で溶解することが意図されており、同イソンドメタリンのような非ステロイド消炎薬製剤、及び601種以上の耐水性高分子化合物、例えばノクテリル酸と、チルメタクリレートとのコポリマーを含む非結晶の固体製剤が開示されている。これは、何と時を異にした高濃度に溶解し、溶液を形成し、そして生じた固体を再水化することにより製造される。所定の投与の範囲内にある投与のみが使用され、従って当然ながら物質の損失がある。その上、これらの投与をさらに製剤に加える場合、またそれらを溶解しなくてはならず、この方法の途中の工程において固体分散体のガラス転移コンシステンスに悪影響を与える危険性があり、従って、耐水性の目的を阻害する。

BEST AVAILABLE COPY

放出阻害剤 (enhanced release type) 固体分散体、マトリクスおよび水溶性担体粒子へ又は担体中に溶解するランダム共ポリマー粒子へ付着させることは、参り R. B. Kim and C. J. Litwinski (J. Pharm. Sci., 66, 1977, 1536) 及び J. L. Ford and V. R. Subramanian (Pharm. Acta Helv., 55, 1980) に記載されている。

水溶性担体マトリクス (マトリクス) に耐水性の固体分散体を含むことは、A. Hasegawa et al. (Chem. Pharm. Bull. 33, 1985, 1615) に記載されている。この方法は、この固体分散体を水溶性マトリクス中に溶解コーティングするという比較的面倒な操作を含むため、特別な装置が必要とされる。このようにして処理されたマトリクス粒子は球形であり、滑らかであり、それらは高圧の特別な工程なしに製剤に圧縮することはできない。そのうえ、これらの固体分散体は胃の酸環境内で水性拡散 (aqueous diffusion) を速く起こし、これによりコアが溶解し、粒子の形状が変化し、放出特性を予想以上に制御できないものになり、

るので、この方法は放出抑制 (release inhibition) (阻害) 型の固体分散体には適さない。

(課題を解決するための手段)

本発明において、水溶性の担体粒子が上記の欠点を有しないこと、及び多量に放出阻害剤である、生物学的に活性な化合物が耐水性又は放出抑制化合物と共に固体分散体中に配合されている多量に放出阻害剤のための担体と、共同分散体を水溶性担体粒子と混合することにより、より効果的且つ効果的に制御することが見出された。

水溶性担体粒子を使用する場合、それらの粒子は、担体コア上に固体を機械的に付着させることなく、固化する前に分散体と簡単に混合できる。完全な混合物が固化した後、さらに当該混合物で知られている高圧方法により、例えばインレーテンダージュ又は押し出しにより顆粒に加えられる。

本発明による方法は、耐水性阻害剤及び放出抑制剤の両方に適用されるので、非常に適用性が広い。本方法は、水溶性担体粒子と分散体とを

単に混合するだけなので、特別な装置がいらず、また、顆粒の形状及び多孔性が不均一なので直ちに製剤に圧縮できるため、非常に効率が良い。

従って、本発明は固体分散体の概念を基礎とする多量に放出阻害剤のための顆粒を製造する方法を提供し、生物学的に活性な物質を、溶解法、溶出法又は溶解-溶出法により耐水性又は放出抑制剤に分散し、得られた分散体が固化する前に、その分散体を水溶性担体粒子と混合し、次いで得られた完全な混合物を当該混合物で知られている高圧方法によりさらに加工する。

本発明は、耐水性及び/又は放出抑制化合物と共に固体分散体中に生物学的に活性な物質を含む、その固体分散体が水溶性担体粒子と混合されていることを特徴とする多量に放出阻害剤用の顆粒をも提供する。

本発明の多量に放出阻害剤のための顆粒には、原則的には、生物学的に活性なあらゆる化合物、特に酸又は消化酵素に感受性の化合物、例えば治療用 (ポリ) ペプチド等、及び胃に不適な化合物

を添加しうるが、本発明の主な用途は腸で局部的に作用することが期待される化合物にあることは理解される。後者の例は、コルチコステロイド及び非ステロイド抗炎症剤化合物、特にベタメタゾン17β、2-ノルプロピオネート及び5-又は4-アミノプロピル酸又はそれらの誘導体である。他の例は、ビスアス化合物、特にコロイドビスアスオプシレートである。2種類又はそれ以上の生物学的に活性な化合物を本発明による顆粒に添加することもできることは理解されるであろう。

本発明による顆粒物に使用される耐水性及び放出抑制化合物は、当該混合物で該目的のために知られた化合物の1種類又はそれらの組み合わせとしてもよい。公知の耐水性化合物の例は、ポリノクワレート、特にユードラグット (EUDRAGIT) L及び S の名前で知られているもの、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、セルロースアセチレートフタレート、セルロースアセチトリブタレート、ポリビニルピロリドン、及び

び、コックである。ユードラジックが最も高い耐腐性化合物であることが見出されている。

公知の放出抑制化合物の例は、ユードラジック RL、RS 及び VE の名称で知られるポリメチルシレート、エチルセルロース及びポリビニルアセチレート、ステアリン酸のような脂肪酸、アレンコール (ALCOOL) のような脂肪アルコール、セルロースアセテート、ポリステアレン及びポリスチレンのような長鎖の脂肪族アルコール、水溶性脂肪酸及び水溶性植物油のような水溶性植物油、ワックスのようなく、並びにアクリル酸メチルシレートのようなモノマー (モノマー) である。ユードラジック RS が最も高い放出抑制化合物であることが見出されている。

固形分媒体中の生物学的に活性な化合物の割合 (w/w) は、使用される成分に依存して、0.01~0.99% の範囲で変化しうる。生物学的に活性な化合物が、コルチコステロイド、例えばベタロキサゾン 17、21-ジプロピニオンである場合は、その固形分媒体中の割合 (w/w) は 0.1~

1.99%、より好ましくは 0.5~1.5% である。生物学的に活性な化合物が非ステロイド系抗炎症剤化合物、例えば 5-又は 1-アミノイソキノリン酸である場合は、その固形分媒体中の割合 (w/w) は、好ましくは 0.0~0.99%、より好ましくは 0.1~0.99% である。

耐腐性又は放出抑制剤中への生物学的に活性な物質の分散のために、有機又は水溶性溶液を使用してもよい。

有機溶液としては、ノニレンクロライドがステロイド、例えばベタロキサゾン 17、21-ジプロピニオンを放出抑制剤中に分散するのに有用であることが見出されている。非ステロイド系抗炎症剤中に分散するため、及び 5-又は 1-アミノイソキノリン酸のような非ステロイド系抗炎症剤を耐腐性かつ放出抑制化合物中に分散するために、イソフェールとノニレンクロライドとは好ましい量の混合物が溶液として非常に有用であることが見出されている。

水溶性の生物学的に活性な物質、例えば治療用

11

ペプチドを耐腐性又は放出抑制化合物中に分散させるために、水溶性溶液を使用する場合、水溶性ポリマー分散体が水溶性溶液として特に有用であることが見出されている。これらの例は、ポリメチルシレート、例えばユードラジック RL-30-D、ユードラジック RL-30-D、ユードラジック RS-30-D 及びユードラジック VE-30、40 若しくは 50-D の水性分散体、アブ(クワン)エチルセルロース (アブ(クワン) (AQUACAT)) の水性分散体、及びアブ(クワン)エチルセルロースアセチレート (アブ(クワン) (AQUATERIC)) の水性分散体である。

本発明による組成物中に単独で又は組み合わせで使用される水不溶性固体の例は、明炭化セルロース、微結晶性セルロース、デンプン、コロイド二酸化ケイ素、ペントナイト、マグネシウム、アルミニウムシリケート及びカオリンである。微結晶性セルロース、例えばアビセル (AVICEL) の商標名で知られているものが、好ましい固体として見出されている。

12

顆粒サイズの好ましい平均粒径は、約 0.1 μ であり、粒径 (固体 + 固形分媒体) の好ましい平均粒径は 0.1~2.0 μ であり、より好ましくは 0.5~1.2 μ である。

本発明による顆粒は、当該技術分野で知られている製剤用のあらゆる製剤、例えば薬錠 (tablet)、カプセル、及び好ましくは所望により薬理的に溶解しうる賦形剤を含有することもできる製剤に添加しうる。

本発明による顆粒を含有する製剤は、一般的に製剤に固有の技術的利点を有し、さらにも顆粒組成物であること、即ち、胃内で崩壊して、迅速に溶解性をもって胃を出るのに十分に小さい顆粒を放出するという利点も有する。また、本発明による顆粒を含有する製剤は、少量の水で崩壊して、粉で飲むことのできる分散剤となりうる。

本発明による組成物の胃内容物崩壊は、該組成物の崩壊速度と相対しているが、より大きなラゲル (lag) のものは異なることが、例えば S. S. Perry et al., Brit. 1956 27, 886-892 により知られてい

13

11

BEST AVAILABLE COPY

る、前体の時間が短縮し、分解速度が速く、
 反応の両方において、初期の増分率に比較して
 ほぼ同じであるのに対し、前体は初期の増分率
 が速く、その後の増分率は、徐々に遅くなる。
 これは、前体の増分率に比較して、初期の増分
 率は速く、その後の増分率は、徐々に遅くなる。
 これは、前体の増分率に比較して、初期の増分
 率は速く、その後の増分率は、徐々に遅くなる。
 これは、前体の増分率に比較して、初期の増分
 率は速く、その後の増分率は、徐々に遅くなる。

従って、本発明は、本発明の組成を含む本
 発明の組成を用いて、特に本発明を説明する。
 下記の実施例により本発明を説明する。

実施例1

100gの引状性スーフラジツト5を、
 210.5gのメチレンクロライドと210.5gの
 35%エタノールとの混合物に溶解した。その後、
 15gのペトロノゲン17、21-ジプロピレ
 ートを上記スーフラジツト5溶液に溶解し、そ
 の溶液を、38.5gの水溶性有機重合体
 PU102と、38.5gのステアレン-ブチレン共重合体
 (5分間)を添加し、1分間あたり60回転で攪
 動させた。完全な混合物を50°Cで1時間部分的

とは異なることが認められた。混合物がペトロ
 ノゲン17、21-ジプロピレートを均一に溶解した
 210°Cにおける最高温度を示したのに対し、
 同成分は230°Cで現熱を示さなかった。
 溶液中のペトロノゲン17、21-ジプロピ
 レートの含有率は、HPLCで調べたところ、
 3.0%であった。

実施例2

原料であるコラドン (Kollidon)-CL及びア
 セル (Acecel) PU102と、各々28gの形で、本発
 明の組成500gに添加し、10分間混合した。
 続いて、原料であるステアレン共重合体
 5.5gを添加し、さらに2分間混合した。その後、
 得られた塊をエクセンタープレス (exciter press)
 装置を通して、直径が7mmであり、密度が
 ~1.1g/cm³であり、及び厚さが3~5分間である同
 形粒剤を製造した。粒剤は1層から1.2.3層の
 層であり、3層のペトロノゲン17、21-
 ジプロピレートを及び20%のスーフラジツト5

を含有していた。
 これらの粒剤の溶解性をUSP-IIIにより37°C
 で、15分間で測定する試験管を用いて試験し
 た。1個の粒剤は0.1NのHClと2%のメチ
 レンクロライド (mL) からなる液体100
 mL中に投入し、30分後、各々15ml及び30ml
 の2%のNaPO₄・12H₂Oを添加することによ
 り、pHを5.5~7.0に上げ、水で500mlにし、その
 後、pHを調整し、残りの4NのNaOH又は6Nの
 HClを用いて正確に合わせ、残った時間
 取った試料の試料中のペトロノゲン17、21-
 ジプロピレートを抽出した。これにより、
 7.0のサンプレット・2%のメチレンクロ
 ライド中の500μg/mlのペトロノゲン17、
 21-ジプロピレートを標準として、HPLC
 法を用いて測定した。結果は、表1に示すよ
 うに、明らかに再現性の検出を示している。

実施例3

原料の化合物であるスーフラジツト5
 と2.5gの370gのメチレンクロライドに

速度 (cm)	全体に対する割合 (%)
> 1000	0.3
500~1000	4.4
100~500	19.1
50~100	33.2
10~50	29.1
< 10	12.7

内分析により、個体分組成の日が、40%
 がペトロノゲン17、21-ジプロピレート
 と及びスーフラジツト5の組成は残りの約

BEST AVAILABLE COPY

した。その後、上記1-17の成分を溶解中にペロキサゾン17、2-1-ジプロピオネート1.5gを溶解し、そして其溶液をブレンダート7-中、1.80gのフェセルPH102にゆきり(5分間で)増加した。完全な混合物を500ccで1時間部分的に乾燥させ、溶液含有率を10~15%とし、その後、続いて1.00の孔径のレンディングテープに通した。得られた顆粒をさらに50~600ccで12時間、均250gの粗重になるまで乾燥した。そのうちの500ccは199の自由状態を有した。エタノール及びメチレンクロライドの塊をほかに添加したところ、0.912%であった。

顆粒は下記の粒径の分布を有する。

粒径 (μm)	全体に対する割合 (%)
> 1000	2.6
1000 ~ 800	21.3
800 ~ 400	30.2
600 ~ 400	26.0
400 ~ 200	14.9

19

間である四角錠剤を製造した。錠剤の1個当たり重量は117mgであり、30錠のペロキサゾン17、2-1-ジプロピオネート及び260mgのステララクトールを含有していた。

これらの錠剤の溶解性を、400ccのピロー中の300ccのpH7のリン酸緩衝液+1%のセトマクログール1000中で試験した。マグネシアマスターラーは600ccの速度を有する。異なる時間に取り出した試料中のペロキサゾン17、2-1-ジプロピオネートを抽出した。これにより、pH7.0のリン酸緩衝液+2%のセトマクログール1000中の500ccのペロキサゾン17、2-1-ジプロピオネートを標準として、HPLC法を用いて定量した。結果は第2図に示すように、明らかに特異性の計出を示している。

実施例5

試料400ccのフェセルPH102及び水溶性ヒアミン7.5gを1175mgのメチレンクロライド中に溶解した。その後、500ccの5-アミノ

21

199
5.9
分析所により、固体分試体の材料が、同じ成分のペロキサゾン17、2-1-ジプロピオネート及びステララクトールの単独な塊の混合物とは異なることが証明された。混合物がペロキサゾン17、2-1-ジプロピオネートに特異的な1.00に於ける最適な反応を示したのに対し、固体分試体は2.00まで反応を示さなかった。
顆粒中のペロキサゾン17、2-1-ジプロピオネートの含有率は、HPLC法で調べたところ、0.15%であった。

実施例6

顆粒であるペロキサゾン17及びフェセルPH102を500ccのpH7.5のリン酸緩衝液+2.5%のセトマクログール1000に2分間で混合した。続いて、溶解性のあるステララクトール2.50gを添加し、さらに2分間混合した。その後、得られた塊をブレンダートプレス機製法に入れ、直径が7mmであり、硬度が6~7Kであり、顆粒時間(100gへの)が0.1NのHPLC中、375ccで3~5分

20

間を要して上記布粒に分散し、そしてこの分散液をブレンダート7-中の水不溶性液体である水溶性セルロース4.50gに2分間で添加し、1分間当たり600ccで攪拌させた。続いて、完全な混合物を孔径1.00の篩に通した。得られた顆粒を50~600ccで12時間粗重になるまで乾燥した。

これらの顆粒の溶解性を、USP-IIIにより、375ccで、攪拌羽を1000rpmで回転させて試験した。5.55%の顆粒を1000ccのpH7.5のリン酸緩衝液に入れ、これに0.1%のフルロニック(FLUORONIC)F 68を添加した。淨粋なフローティングシステムを備えた分光器を用いて2.600nmに於ける吸光度を12時間以下の間隔で測定した。5-アミノフリチル酸含有率を、0.1%のフルロニックF 68を含有するpH7.5のリン酸緩衝液中の5-アミノフリチル酸2.600nmを標準とした吸光度を用いて計量した。結果は、第3図に示すように顆粒からの計量性の計出を明らかに示している。

22

BEST AVAILABLE COPY